



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

**0 306 871**  
**A2**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 88114428.1

(51) Int. Cl. 4: C07D 471/08, A61K 31/435,  
// (C07D 471/08, 221:00, 221:00)

(22) Anmeldetag: 03.09.88

(30) Priorität: 09.09.87 DE 3730222  
09.09.87 DE 3730224

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
15.03.89 Patentblatt 89/11

(64) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

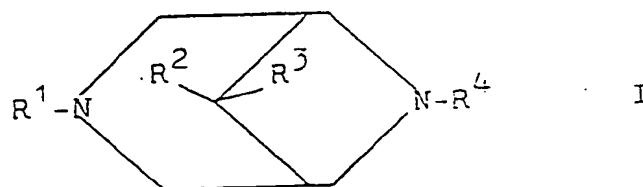
(71) Anmelder: Kali-Chemie Pharma GmbH  
Hans-Böckler-Allee 20 Postfach 220  
D-3000 Hannover 1(DE)

(72) Erfinder: Schön, Uwe  
Föhrenkamp 12  
D-3167 Burgdorf(DE)  
Erfinder: Kehrbach, Wolfgang  
Altenbekener Damm 41  
D-3000 Hannover 1(DE)  
Erfinder: Buschmann, Gerd  
Ernst-Ebeling-Strasse 9  
D-3000 Hannover 72(DE)  
Erfinder: Kühl, Ulrich Gottfried  
Franzburger Strasse 10  
D-3007 Gehrden 1(DE)  
Erfinder: Ziegler, Dieter  
Robert-Koch-Strasse 11  
D-3003 Ronnenberg 1(DE)

(74) Vertreter: Lauer, Dieter, Dr.  
c/o Kali-Chemie Aktiengesellschaft Postfach  
220  
D-3000 Hannover 1(DE)

(54) 3,7-Diazabicyclo [3.3.1] nonan-Verbindungen sowie Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

(57) Es werden neue 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan-Verbindungen der allgemeinen Formel I



beschrieben, worin  
R<sup>1</sup> Alkyl, Cycloalkylalkyl oder Benzyl bedeutet,  
R<sup>2</sup> niederes Alkyl bedeutet,  
R<sup>3</sup> niederes Alkyl bedeutet oder

**EP 0 306 871 A2**

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gemeinsam eine Alkylenkette bilden, und  
R<sup>4</sup> für eine gegebenenfalls durch Halogen, niederes Alkoxy, niederes Alkyl, Hydroxy oder Trifluormethyl  
substituierte Benzhydrylgruppe oder für eine gegebenenfalls durch Halogen, niederes Alkyl, niederes  
Alkoxy, Hydroxy, Nitro oder Trifluormethyl substituierte Cinnamylgruppe steht.  
Die Verbindungen besitzen pharmakologisch wertvolle, insbesondere herzwirksame Eigenschaften.

**3,7-Diazabicyclo[3,3,1]nonan-Verbindungen sowie Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel**

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 3-Benzhydryl- und 3-Cinnamyl-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan-Verbindungen und deren Salze sowie diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zubereitungen und Verfahren und Zwischenprodukte zur Herstellung dieser Verbindungen.

- 5 Aus der DE-OS 26 58 558 sind 3-Alkanoyl- und 3-Aroyl-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan-Derivate bekannt, für welche zentralanalgetische Wirkungen angegeben werden. Aus DE-OS 24 28 792 sind in 3- und 7-Stellung durch Alkyl- oder Phenylalkylreste substituierte 3,7-Diazabicyclo-[3,3,1]nonan-Derivate mit antiarrhythmischen Eigenschaften bekannt. In der EP-A-0 000 074 werden 7-Benzyl-3-phenyl-alkyl-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan-Derivate mit ebenfalls antiarrhythmischen Wirkungen beschrieben. Weiter 3,7-Diazabicyclo[3,3,1]nonan-Derivate mit antiarrhythmischen Eigenschaften sind aus der EP-A-0 103 833 bekannt.
- 10

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue 3,7-Diazabicyclo[3,3,1]nonan-Verbindungen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften zu entwickeln.

- 15 Es wurde nun gefunden, daß die neuen in 3-Stellung durch einen Benzhydrylrest oder einen Cinnamylrest substituierten 3,7-Diazabicyclo[3,3,1]nonan-Verbindungen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, insbesondere wertvolle herzwirksame Eigenschaften, besitzen. Sie zeichnen sich durch ein günstiges Wirkungsprofil mit herzfrequenzsenkenden Wirkungen und antiarrhythmischen Eigenschaften aus.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher neue 3,7-Diazabicyclo[3,3,1]nonan-Verbindungen der allgemeinen Formel I

- 20 (s. Formel I)

worin

- R<sup>1</sup> eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylalkylgruppe mit 4-9 Kohlenstoffatomen oder  
25 Benzyl bedeutet,  
R<sup>2</sup> niederes Alkyl bedeutet und  
R<sup>3</sup> niederes Alkyl bedeutet oder  
R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gemeinsam eine Alkylenkette mit 3-6 Kohlenstoffatomen bilden, und  
R<sup>4</sup> eine Benzhydrylgruppe der allgemeinen Formel a

- 30 (s. Formel a)

bedeutet, worin

- R<sup>5</sup> Wasserstoff, Halogen, niederes Alkoxy, niederes Alkyl, Hydroxy oder Trifluormethyl bedeutet,  
35 R<sup>6</sup> Wasserstoff, niederes Alkyl, Halogen oder niederes Alkoxy bedeutet,  
R<sup>7</sup> Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy oder Trifluormethyl bedeutet, und  
R<sup>8</sup> Wasserstoff, niederes Alkyl, Halogen oder niederes Alkoxy bedeutet, oder  
R<sup>4</sup> eine Cinnamylgruppe der allgemeinen Formel b

- 40 (s. Formel b)

bedeutet, worin

- R<sup>9</sup> Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl, niederes Alkoxy oder Hydroxy bedeutet,  
R<sup>10</sup> Wasserstoff, Halogen, niederes Alkoxy, niederes Alkyl, Hydroxy oder, falls R<sup>9</sup> Wasserstoff ist, auch  
45 Trifluormethyl oder Nitro bedeutet, und  
R<sup>11</sup> Wasserstoff oder, falls R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> niederes Alkoxy sind, auch niederes Alkoxy bedeutet,  
und deren Säureadditionssalze.

- Sofern in den Verbindungen der Formel I R<sup>1</sup> für eine Alkylgruppe steht, kann diese geradkettig oder verzweigt sein und 1 bis 6, vorzugsweise 2 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten. Eine Cycloalkylalkylgruppe R<sup>1</sup>  
50 kann 4 bis 9, vorzugsweise 4 bis 7, Kohlenstoffatome enthalten. Als besonders geeignete Reste R<sup>1</sup> haben sich Alkyl- und Cycloalkylalkylreste, insbesondere verzweigte Alkylreste, erwiesen.

Sofern die Substituenten R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> niederes Alkyl darstellen, können diese Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sein und 1 bis 4, vorzugsweise 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten. Die Alkylgruppen R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> sind zweckmäßigerweise gleichartig, können jedoch auch verschieden sein. Sofern R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gemein-

sam eine Alkylenkette bilden, kann diese 3 bis 6, vorzugsweise 4 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten.

In den Verbindungen der Formel I kann der Rest R<sup>4</sup> eine gegebenenfalls substituiert Benzhydrylgruppe a darstellen. Sofern die Substituenten R<sup>5</sup> bis R<sup>8</sup> der Benzhydrylgruppe a niedere Alkylgruppen darstellen oder enthalten, können diese 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthalten.

- 5 Halogensubstituenten R<sup>5</sup> bis R<sup>8</sup> stellen vorzugsweise Fluor oder auch Chlor dar. Vorzugsweise enthält der Benzhydrylrest R<sup>4</sup> insgesamt nur 0-2 Substituenten. Die Reste R<sup>5</sup> und R<sup>7</sup> stellen vorzugsweise Wasserstoff, Halogen, insbesondere Fluor, oder auch niederes Alkyl, insbesondere Methyl, dar. Die Substituenten R<sup>6</sup> und R<sup>8</sup> stellen vorzugsweise Wasserstoff oder auch niederes Alkyl, insbesondere Methyl dar.

- In den Verbindungen der Formel I kann der Rest R<sup>4</sup> auch eine gegebenenfalls substituierte Cinnamylgruppe b darstellen. Sofern die Substituenten R<sup>9</sup> bis R<sup>11</sup> der Cinnamylgruppe b niedere Alkylgruppen darstellen oder enthalten, können diese 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthalten. Halogensubstituenten R<sup>9</sup> und/oder R<sup>10</sup> stellen vorzugsweise Chlor dar. Vorzugsweise ist der Cinnamylrest R<sup>4</sup> unsubstituiert oder durch Halogen oder Methoxy mono-oder auch disubstituiert.

- Erfindungsgemäß werden die neuen 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]-nonan-Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Säureadditionssalze erhalten, indem man in an sich bekannter Weise

a) Verbindungen der allgemeinen Formel II

(s. Formel II)

- 20 worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> obige Bedeutung besitzen, mit Verbindungen der allgemeinen Formel III

R<sup>4</sup>-X III

- worin R<sup>4</sup> die für R<sup>4</sup> oben angegebene Bedeutung besitzt, wobei jedoch allfällige freie Hydroxygruppen mit einer Schutzgruppe versehen sind, und X eine aminolytisch abspaltbare Gruppe bedeutet, umsetzt oder

b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia

(s. Formel Ia)

- 30 worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> obige Bedeutung besitzen, Verbindungen der allgemeinen Formel XIV

(s. Formel XIV)

- worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>11</sup> obige Bedeutung besitzen und R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> die oben für R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> angegebene Bedeutung besitzen, wobei jedoch allfällige freie Hydroxygruppen mit einer Schutzgruppe versehen sind, und Z und Z' gemeinsam Sauerstoff bedeuten oder Z für Hydroxy und Z' für Wasserstoff stehen, reduziert, und anschließend allfällige Hydroxyschutzgruppen wieder abspaltet, oder gewünschtenfalls in erhaltenen Verbindungen der Formel I, worin R<sup>4</sup> eine methoxysubstituierte Benzhydrylgruppe darstellt, Methoxysubstituenten in Hydroxy überführt und gewünschtenfalls freie Verbindungen der Formel I in ihre Säureadditions-

40 salze überführt oder die Säureadditionssalze in die freien Verbindungen der Formel I überführt.

- Die Umsetzung von Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III kann auf an sich bekannte Weise unter zur Alkylierung von Aminen üblichen Bedingungen erfolgen. So wird die Umsetzung zweckmäßigerweise in einem unter den Reaktionsbedingungen inertem organischen Lösungsmittel unter basischen Bedingungen durchgeführt. Als aminolytisch abspaltbare Reste in den Verbindungen der Formel III kommen bevorzugt Halogene wie Chlor oder Brom oder auch organische Sulfonsäurereste in Frage, beispielsweise Rest von Niederkansulfonsäuren wie z.B. Methansulfonsäure oder von aromatischen Sulfonsäuren wie Benzolsulfonsäure oder durch niederes Alkyl oder Halogen substituierten Benzolsulfonsäuren, z.B. Toluolsulfonsäuren oder Brombenzolsulfonsäuren. Als inerte organische Lösungsmittel eignen sich insbesondere aprotische Lösungsmittel wie beispielsweise Äther, insbesondere cyclische Äther wie Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol oder Toluol, oder Gemische aus den vorgenannten Lösungsmitteln. Zweckmäßigerweise wird die Reaktion in Gegenwart mindestens einer äquivalenten Menge einer Base durchgeführt. Beispiel geeigneter Basen sind Alkalimetallcarbonate, Alkalimetallamide, Alkalimetallhydride, lithiumorganische Verbindungen wie Niederalkyllithium oder Phenyllithium. So erweist sich beispielsweise die Verwendung von Kaliumcarbonat in Dimethylformamid oder von n-Butyllithium in Tetrahydrofuran oder von Lithiumamid in Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid als zweckmäßig. Die Reaktionstemperatur kann je nach Art der verwendeten Base variieren und zwischen ca. 0 °C und Siedetemperatur des Lösungsmittels, insbesondere zwischen ca. 0 °C und 80 °C gewählt

werden. Die Reaktionsdauer kann je Art der gewählten Reaktionsbedingungen zwischen 2 und 12 Stunden betragen.

Falls der Rest R<sup>4</sup> der Verbindungen der Formel III freie Hydroxysubstituenten enthält, müssen diese während der Umsetzung mit den Verbindungen der Formel II auf an sich bekannte Weise durch leicht wieder abspaltbare Schutzgruppen geschützt werden. Geeignete nach der Reaktion leicht wieder abspaltbare Schutzgruppen für phenolische OH-Gruppen sind z.B. bekannt aus E. McMorie "Protective Groups in Organic Chemistry" Plenum Press 1971. Beispielsweise eignen sich zum Schutz einer Hydroxylgruppe Ester, z.B. Acetate und leicht abspaltbare Äther, insbesondere Tetrahydropyranäther oder leicht abspaltbare Carbonate wie Benzylcarbonate. Falls R<sup>4</sup> ein hydroxysubstituierter Cinnamylrest ist, müssen solche Schutzgruppen gewählt werden, welche anschließend leicht unter Bedingungen, unter denen die Doppelbindung des Cinnamylrestes nicht angegriffen wird, abspaltbar sind.

Die Reduktion von Verbindungen der Formel XIV gemäß Verfahrensvariante b kann nach an sich zur Reduktion von Amiden und Aminocarbinolen üblichen Methoden erfolgen. Als Reduktionsmittel eignen sich komplexe Metallhydride. So erweisen sich beispielsweise zur Reduktion von Amiden der Formel XIV komplexe Aluminiumhydride, wie Lithiumaluminiumhydrid oder Natrium-bis(2-methoxyäthoxy)-dihydroaluminat in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, beispielsweise einem offenkettigen oder cyclischen Äther wie Diäthyläther oder Tetrahydrofuran, gegebenenfalls im Gemisch mit aromatischen Kohlenwasserstoffen wie Benzol oder Toluol als geeignet. Zur Reduktion von Aminocarbinolen der Formel XIV eignet sich außerdem auch Natriumborhydrid. Die Reduktion mit Natriumborhydrid kann in einem niederen Alkohol, beispielsweise Methanol, gegebenenfalls im Gemisch mit anderen inerten organischen Lösungsmitteln erfolgen. Die Reaktionstemperatur kann je nach Art des verwendeten Reduktionsmittels variieren. Als günstig erweisen sich Temperaturen zwischen 0 °C und Raumtemperatur.

Verbindungen der Formel I, worin R<sup>4</sup> einen freien Hydroxysubstituenten enthaltenden Benzylrest a darstellt, können aus entsprechenden methoxy-substituierten Verbindungen der Formel I durch Ätherspaltung erhalten werden. Die Freisetzung der Hydroxygruppe kann nach an sich zur Phenolätherspaltung üblichen Methoden erfolgen. Als günstig erweist sich beispielsweise die Ätherspaltung durch Behandeln der Verbindungen mit Jodwasserstoffsäure in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel.

Die Verbindungen der Formel I können auf an sich bekannte Weise aus dem Reaktionsgemisch isoliert und gereinigt werden. Säureadditionssalze können in üblicher Weise ig die freien Basen überführt werden und diese gewünschtenfalls in bekannter Weise in pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze überführt werden. Als pharmakologisch annehmbare Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I eignen sich beispielsweise deren Salze mit anorganischen Säuren, z.B. Halogenwasserstoffsäuren, insbesondere Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäuren, oder mit organischen Säuren, beispielsweise niederen aliphatischen Mono- oder Dicarbonsäuren wie Milchsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure oder Essigsäure, oder Sulfonsäuren, beispielsweise Niederalkylsulfonsäuren wie Methansulfosäure oder gegebenenfalls im Benzolring durch Halogen oder niederes Alkyl substituierte Benzolsulfonsäuren wie p-Toluolsulfosäure oder Cyclohexylaminosulfosäure.

Für den Fall, daß R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> verschieden sind, können die Verbindungen in zwei stereoisomeren Formen auftreten. Die vorliegende Erfindung umfaßt sowohl die Isomerengemische wie auch die reinen Isomeren dieser Verbindungen der Formel I. Isomerengemische können auf an sich bekannte Weise auf der Stufe der Endverbindungen oder auf einer Zwischenproduktstufe in die einzelnen Isomeren aufgetrennt werden, beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation oder durch säulenchromatographische Trennung.

Falls R<sup>4</sup> einen gegebenenfalls substituierten Cinnamylrest b darstellt, kann dieser Rest cis- oder trans-Konfiguration haben.

Die als Ausgangsverbindungen verwendeten 3,7-Diazabicyclo-[3.3.1]nonan-Verbindungen der Formel II sind aus der EP-A-0 103 833 und der DE-OS 26 58 558 bekannt und/oder können nach den in diesen Schriften beschriebenen Methoden oder analog zu den in diesen Schriften beschriebenen Methoden auf an sich bekannte Weise hergestellt werden. Beispielsweise können Verbindungen der Formel II erhalten werden, indem man aus Verbindungen der Formel IV

50 (s. Formel IV)

worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> obige Bedeutung besitzen und R<sup>12</sup> Benzyl bedeutet, die Benzylgruppe R<sup>12</sup> auf an sich bekannte Weise hydrogenolytisch abspaltet. Die hydrogenolytische Abspaltung der Gruppe R<sup>12</sup> kann mit Wasserstoff in Gegenwart eines Palladium/Kohle-Katalysators in einem organisch n protischen, polaren Lösungsmittel, beispielsweise einem niederen Alkohol wie Äthanol, zweckmäßigerweise in Gegenwart katalytischer Mengen Eisessig erfolgen. Die Hydrierung kann zweckmäßig bei Raumtemp ratur und einem Wasserstoffdruck von ca. 5 bis 6 Atmosphären durchgeführt werden.

Ausgangsverbindungen der Formel IV können beispielsweise ausgehend von Verbindungen der Formel V

(s. Formel V)

- 5 worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> obige Bedeutung besitzen, erhalten werden. Hierzu werden die Tetraoxo-Verbindungen der Formel V zunächst mit Benzylhalogeniden der Formel VI

(s. Formel VI)

- 10 worin R<sup>12</sup> obige Bedeutung besitzt und Hal für Halogen, insbesondere Chlor oder Brom, steht, zu den N,N'-disubstituierten Tetraoxo-Verbindungen der Formel VII

(s. Formel VII)

- 15 worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>12</sup> obige Bedeutung besitzen, umgesetzt und diese anschließend zu den Verbindungen der Formel IV reduziert. Die Umsetzung der Diimid-Verbindungen der Formel V mit den Verbindungen der Formel VI kann nach an sich zur Alkylierung von Iminen üblichen Methoden erfolgen.

Die Umsetzung findet zweckmäßigerverweise in einem unter den Reaktionsbedingungen inertem Lösungsmittel in Gegenwart einer Base bei erhöhter Temperatur, beispielsweise Siedetemperatur des Lösungsmittels, statt. So eignen sich beispielsweise Alkalimetallcarbonate, -amide oder -hydride in Dimethylformamid oder Alkalimetallalkoholate in einem niederen Alkohol. Zweckmäßigerverweise wird das Benzylhalogenid im Überschuß eingesetzt.

20 Die 2,4,6,8-Tetraoxo-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-Verbindungen der Formel V sind bekannt und/oder können nach der von Hörlein beschriebenen Methode (Eur. J. Med. Chem. 12, 301-305) hergestellt werden durch Ringschluß von 2,6-Dioxo-3,5-dicyanpiperidin-Verbindungen der Formel VIII

(s. Formel VIII)

- 25 30 worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> obige Bedeutung besitzen, in hochprozentigen Säure-Wasser-Gemischen. Die 2,6-Dioxo-3,5-dicyanpiperidine VIII werden ihrerseits auf bekannte Weise erhalten durch Kondensation von entsprechend substituierten Alkylidencyanessigestern der Formel IX

(s. Formel IX)

- 35 35 worin R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> obige Bedeutung besitzen, mit Cyanacetamiden der Formel X

(s. Formel X)

- 40 40 worin R<sup>1</sup> obige Bedeutung besitzt.  
Verbindungen der Formel IIa

(s. Formel IIa)

- 45 45 worin R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> obige Bedeutung besitzen und R<sup>1</sup> die für R<sup>1</sup> angegebene Bedeutung mit Ausnahme von Benzyl besitzt, können auch erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II, worin R<sup>1</sup> Benzyl bedeutet, mit Verbindungen der Formel XI

(s. Formel XI)

- 50 50 worin R<sup>1</sup> und X obige Bedeutung besitzen, alkyliert und anschließend die Benzylgruppe hydrogénolytisch abspaltet. Die Alkylierung erfolgt auf an sich bekannte Weise z.B. unter den für die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III angegebenen Bedingungen.  
Verbindungen der Formel XIV'

- 55 55 (s. Formel XIV')

- worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, Z und Z' die oben für Formel XIV angegebene Bedeutung besitzen, und R<sup>11</sup>

Wasserstoff oder, falls R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> niederes Alkoxy sind und R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig von inander niederes Alkyl sind, auch niederes Alkoxy bedeutet, sind in der Literatur bisher noch nicht beschrieben worden. Erfindungsgemäß stellen die Verbindungen der Formel XIV wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von pharmakologisch aktiven Verbindungen, beispielsweise Verbindungen der Formel I dar.

5 Die Amide der Formel XIVa

(s. Formel XIVa)

worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> obige Bedeutung besitzen, können auf an sich bekannte Weise erhalten werden, indem man Säuren der Formel XV

(s. Formel XV)

worin R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> obige Bedeutung besitzen oder deren reaktive Säurederivate mit Verbindungen der Formel II umsetzt. Die Umsetzung von Säuren der Formel XV und ihren reaktiven Derivaten mit Verbindungen der Formel II kann nach an sich zur Amidbildung durch Aminoacylierung üblichen Methoden durchgeführt werden. Zweckmäßig werden die Säuren in an sich bekannter Weise durch Überführung in ein reaktionsfähiges Derivat aktiviert. Als reaktionsfähige Säurederivate kommen beispielsweise Säurehalogenide, insbesondere Chloride oder Bromide, niedere Alkylester oder gemischte Anhydride, z.B. Anhydride mit niederen Alkan carbonsäuren oder niederen Alkansulfonsäuren, insbesondere Essigsäure oder Methansulfonsäure in Frage. So eignen sich zur Umsetzung mit den Verbindungen der Formel II Verbindungen der Formel XVa

(s. Formel XVa)

worin R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> obige Bedeutung besitzen und Y Hydroxy, niederes Alkoxy, Halogen oder eine Acyloxygruppe -OY' bedeutet, worin Y' für niederes Alkylcarbonyl oder niederes Alkylsulfonyl steht.

Die Überführung der freien Säuren der Formel XV in reaktive Säurederivate erfolgt auf an sich bekannte Weise. So können Säurehalogenide der Formel XVa z.B. durch Umsetzung der Säuren der Formel XV mit einem Halogenierungsmittel, beispielsweise Phosphortrichlorid, Phosphorpentabromid oder Thionylchlorid erhalten werden. Gewünschtenfalls kann die Umsetzung in Gegenwart von Pyridin oder einer anderen tertiären organischen Base durchgeführt werden. Gemischte Säureanhydride können z.B. durch Umsetzung von Säuren der Formel XV oder deren Alkalimetallsalzen mit einem entsprechenden organischen Säurechlorid in einem unter den Reaktionsbedingungen inertem organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem Halogenkohlenwasserstoff, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base, beispielsweise Pyridin erhalten werden.

Die Umsetzung der Säurederivate der Formel XVa mit den Verbindungen der Formel II kann in einem unter den Reaktionsbedingungen inertem Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen -30 °C und Siedetemperatur des Lösungsmittels erfolgen. Als Lösungsmittel eignen sich halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Chloroform, aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol oder Toluol, cyclische Äther wie Tetrahydrofuran oder Dioxan oder Gemische dieser Lösungsmittel. Gewünschtenfalls kann die Umsetzung in Gegenwart eines säurebindenden Reagenzes durchgeführt werden. Als säurebindende Mittel eignen sich anorganische Basen, insbesondere Alkalimetallcarbonate und organische Basen, insbesondere tertiäre Niederalkylamine und Pyridine.

45 Aminocarbonolverbindungen der Formel XIVb

(s. Formel XIVb)

worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> obige Bedeutung besitzen, bilden sich beispielsweise, wenn man Verbindungen der Formel II mit einem Aldehyd der Formel XVI

(s. Formel XVI)

worin R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> obige Bedeutung besitzen, kondensiert, und werden zweckmäßigerweise direkt in situ gemäß Verfahrensvariante b zu Verbindungen der Formel Ia weiter reduziert.

Die Umsetzung der Aldehyde der Formel XVI mit den Verbindungen der Formel II kann nach an sich zur Herstellung von Aminoalkoholen üblichen Methoden durchgeführt werden. Beispielsweise kann die Kondensation der Aldehydverbindungen der Formel XVI mit den cyclischen Aminverbindungen der Formel

II durch Erhitzen in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten polaren Lösungsmittel, beispielsweise einem niederen Alkohol wie Methanol, erfolgen.

Die Säuren der Formel XV und die Aldehyde der Formel XVI sind bekannt und/oder können auf an sich bekannte Weise hergestellt werden.

5 Die Verbindungen der Formel III sind bekannt und/oder können auf an sich bekannte Weise erhalten werden.

Die Ausgangsverbindungen der Formel III, worin R<sup>4</sup> ein gegebenenfalls substituierter Benzhydrylrest ist, können zum Beispiel auf an sich bekannte Weise erhalten werden, indem man in Carbinol-Verbindungen der Formel XII

10

(s. Formel XII)

worin R<sup>5</sup> und R<sup>7</sup> die für R<sup>5</sup> und R<sup>7</sup> oben angegebene Bedeutung besitzen, wobei jedoch allfällige freie Hydroxygruppen mit einer Schutzgruppe versehen sind, und R<sup>6</sup> und R<sup>8</sup> obige Bedeutung besitzen, in an sich bekannter Weise die alkoholische Hydroxygruppe in eine aminolytisch abspaltbare Gruppe X überführt. Zur Einführung eines Halogenidrestes X können die Carbinol-Verbindungen der Formel XII beispielsweise mit der entsprechenden Halogenwasserstoffsäure umgesetzt werden. Hierzu wird die Verbindung der Formel XII zweckmäßigerweise in einem inert organischen Lösungsmittel, z.B. einem Äther oder einem aromatischen Kohlenwasserstoff wie Benzol, mit gasförmiger Halogenwasserstoffsäure bei Raumtemperatur oder leicht erhöhter Temperatur gegebenenfalls in Gegenwart eines Trocknungsmittels umgesetzt. Falls der Halogenidrest X Chlor darstellt, ist es z.B. vorteilhaft, CaCl<sub>2</sub> als Trocknungsmittel zuzusetzen. Zur Einführung eines Sulfonsäurerestes X werden die Verbindungen der Formel XII zweckmäßigerweise mit dem entsprechenden Sulfonsäurechlorid umgesetzt. Die Umsetzung kann beispielsweise in einem inert Lösungsmittel, z.B. einem cyclischen Äther wie Tetrahydrofuran oder einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Dichlormethan bei Raumtemperatur erfolgen.

Verbindungen der Formel XII können auf an sich bekannte Weise durch Reduktion von entsprechenden Benzophenonen der Formel XIII

(s. Formel XIII)

30

worin R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> obige Bedeutung besitzen, erhalten werden. Als Reduktionsmittel eignen sich beispielsweise Borhydride wie Natriumborhydrid oder metallisches Zink/Natronlauge. Die Benzophenone der Formel XIII sind bekannt und/oder können auf an sich bekannte Weise durch Umsetzung eines entsprechend substituierten Benzonitrils bzw. eines Benzoësäureesters mit einem entsprechend substituierten Phenylmagnesiumhalogenid in einer Grignard-Reaktion erhalten werden.

Verbindungen der Formel XII können auch erhalten werden, indem entsprechend substituierte Benzaldehyde mit entsprechend substituierten Phenylmagnesiumhalogeniden in einer Grignard-Reaktion auf an sich bekannte Weise zu den Carbinol-Verbindungen der Formel XII umgesetzt werden.

35

Verbindungen der Formel III, worin R<sup>4</sup> ein gegebenenfalls substituierter Cinnamylrest ist, können beispielsweise ausgehend von Säuren der Formel XV oder deren Niederalkylestern oder Aldehyden der Formel XVI erhalten werden, indem man diese zunächst zu Carbinolverbindungen der Formel XVII

(s. Formel XVII)

45

worin R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> obige Bedeutung besitzen, reduziert und anschließend in an sich bekannter Weise die alkoholische Hydroxygruppe in eine aminolytisch abspaltbare Gruppe X überführt. Als Reduktionsmittel zur Reduktion der Säuren der Formel XV oder deren niederen Alkylestern und der Aldehyde der Formel XVI zu den Carbinolen der Formel XVII eignen sich komplexe Metallhydride, beispielsweise Lithiumaluminiumhydride und im Falle von Aldehyden auch Natriumborhydrid. Zur Einführung eines Halogenidrestes X können die Carbinol-Verbindungen der Formel XVII beispielsweise mit der entsprechenden Halogenwasserstoffsäure umgesetzt werden. Hierzu wird die Verbindung der Formel XVII zweckmäßigerweise in einer wässrigen Lösung der Halogenwasserstoffsäure zum Sieden erhitzt. Die Einführung eines Chlorid kann auch in an sich bekannter Weise durch Umsetzen mit Thionylchlorid erfolgen. Zur Einführung eines Sulfonsäurerestes X werden die Verbindungen der Formel XVII zweckmäßigerweise mit dem entsprechenden Sulfonsäurechlorid umgesetzt. Die Umsetzung kann beispielsweise in einem inert organischen Lösungsmittel, z.B. einem cyclischen Äther wie Tetrahydrofuran oder einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Dichlormethan bei Raumtemperatur erfolgen.

Die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologisch akzeptablen

Säureadditionssalze besitzen interessante pharmakologische Eigenschaften, insbesondere herzkreislaufwirksame Eigenschaften. Die Verbindungen zeichnen sich durch ausgeprägte herzfrequenzsenkende Wirkungen mit einem günstigen Wirkungsprofil aus. So weisen die Verbindungen neben bradykarden Wirkungen auch antiarrhythmische Eigenschaften auf, ohne den Sauerstoffbedarf des Herzens und den Blutdruck ungünstig zu beeinflussen.

Die herzwirksamen Eigenschaften der Verbindungen lassen sich in pharmakologischen Standardtestmethoden *in vitro* und *in vivo* nachweisen.

10 I. In-vitro-Nachweis der herzfrequenzsenkenden Wirkung und der antiarrhythmischen Wirkung.

Der direkte Einfluß der Wirksubstanzen auf die Herzfrequenz (FRQ) wurde an spontan schlagenden, isolierten rechten Vorhöfen von männlichen Pirbright-white Meerschweinchen der Gewichtsklasse 250-300 g geprüft. In der nachfolgenden Tabelle I ist als FRQ 75 diejenige Konzentration in  $\mu\text{mol/l}$  angegeben, bei der es 20 Minuten nach der Substanzgabe zu einer Abnahme der Frequenz auf 75 % des Ausgangswertes kommt.

Der Nachweis der antiarrhythmischen Wirkungen der Testsubstanzen erfolgte experimentell durch Bestimmung der funktionellen Refraktärzeit (= FRP) des linken elektrisch gereizten (1 Hz) Herzvorhofes von männlichen Pirbright-white Meerschweinchen der Gewichtsklasse 250-300 g mit Hilfe der gepaarten elektrischen Stimulation in Anlehnung an die Methode von Govier (W.C. Govier, J. Pharmacol. Exp. Ther. 148 (1) (1965), 100 bis 105). In der nachfolgenden Tabelle I ist als FRP + 25 ms diejenige Konzentration in  $\mu\text{mol/l}$  angegeben, bei der es 18 Minuten nach der Substanzapplikation zu einer Verlängerung der funktionellen Refraktärzeit um 25 ms kommt.

Die für die Testsubstanzen in der Tabelle I angegebenen Beispielennummern beziehen sich auf die nachstehenden Herstellungsbeispiele.

Tabelle I

	Testsubstanz der Formel I Substanz Beispiel Nr.	Herzwirksame Eigenschaften Effektive Konzentration in $\mu\text{mol/l}$ zur Erreichung von	
		FRQ 75 %	FRP + 25 ms
30	2	4,3	4,1
	4	1,6	3,5
	3	1,4	3,5
	10	2,4	4,9
	36	0,74	4,3
	33	0,89	7,9
	37	1,2	8,9

40

II. Untersuchungen *in vivo* an der narkotisierten Ratte.

45 Die Wirkung der Substanzen auf Herzfrequenz und Blutdruck bei i.v.-Dauerinfusion in narkotisierten Ratten wurde nach der Methode von Buschmann et al. (J. Cardiovascular Pharmacol. 2, 777-781 (1980)) bestimmt.

Männliche Wistar-Ratten (330-370 g Körpermengewicht) wurden durch i.p.-Applikation von 1,25 g/kg 50 Urethan narkotisiert und tracheotomiert. Nach einer Äquilibrierungsphase von 10 Minuten wird mit den Messungen begonnen. In einer Vorlaufphase von 5 Minuten werden die Ausgangswerte gemessen. Anschließend werden die Testsubstanzen gelöst in isotonischer Natriumchloridlösung (ggf. mit Zusatz eines Lösungsmittlers) als Dauerinfusion i.v. appliziert, beginnend mit der niedrigsten Dosis. Die Dosis wird all 55 Minuten ohne Erhöhung des Infusionsvolumens auf das 10-fache gesteigert. Es werden der systolische und der diastolische Blutdruck ( $P_s$  und  $P_d$ ) gemessen und daraus der mittlere Blutdruck ( $P_m$ ) bestimmt.

Gleichzeitig wird aus dem Elektrocardiogramm (EKG) die Herzfrequenz aus dem R-R-Abstand bestimmt. In der nachfolgenden Tabelle II werden für jede Testtiergruppe die gemessenen Ausgangswert (= Vorwerte) für die Herzfrequenz (FRQ) und den diastolischen Blutdruck (Pd) sowie die bei einer Testsubstanzdosis von 10 µmol/kg gemessenen Werte angegeben und die Änderung dieser Parameter in % berechnet.

5

Tabelle II

Einfluß auf Herzfrequenz (FRQ) und diastolischen Blutdruck (Pd)						
	Testsubstanz Beispiel Nr.	Dosis µmol/kg	FRQ min <sup>-1</sup>	% Änderung FRQ	Pd mm Hg	% Änderung Pd
10	Vorwerte	0	413	-	72	-
	17	10	303	-27	77	+ 7
15	Vorwerte	0	340	-	95	-
	12	10	249	-27	85	-11
20	Vorwerte	0	405	-	64	-
	1	10	208	-49	71	+ 11
25	Vorwerte	0	395	-	96	-
	5	10	241	-39	91	- 5
30	Vorwerte	0	360	-	79	-
	13	10	196	-46	81	+ 3

25

Wie aus Tabelle II ersichtlich ist, reduzieren die Testsubstanzen die Herzfrequenz, ohne daß im Dosisbereich der herzfrequenzsenkenden Wirkungen der diastolische Blutdruck merklich beeinflußt wird.

Aufgrund der vorstehend beschriebenen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere der ausgeprägten herzfrequenzsenkenden Wirkungen in Kombination mit antiarrhythmischen Eigenschaften, eignen sich die Substanzen zur Prophylaxe und Behandlung von Herzkreislauferkrankungen. Aufgrund ihres günstigen Wirkungsprofils sind die Substanzen auch zur Behandlung von ischämisch beeinflußten Herzkrankheiten geeignet.

Die zu verwendenden Dosen können individuell verschieden sein und variierten naturgemäß je nach Art des zu behandelnden Zustandes, der verwendeten Substanz und der Applikationsform. Zum Beispiel werden parenterale Formulierungen im allgemeinen weniger Wirkstoff enthalten als orale Präparate. Im allgemeinen eignen sich jedoch für Applikationen an größeren Säugetieren, insbesondere Menschen, Arzneiformen mit einem Wirkstoffgehalt von 0,1-10 mg pro Einzeldosis.

Als Heilmittel können die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen in galenischen Zubereitungen wie z.B. Tabletten, 40 Kapseln, Suppositorien oder Lösungen enthalten sein. Diese galenischen Zubereitungen können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden unter Verwendung üblicher fester Trägerstoffe wie z.B. Milchzucker, Stärke oder Talcum oder flüssiger Verdünnungsmittel wie z.B. Wasser, fetten Ölen oder flüssigen Paraffinen und unter Verwendung von pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen, beispielsweise Tablettenpressmitteln, Lösungsvermittlern oder Konservierungsmitteln.

45 Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, jedoch deren Umfang in keiner Weise beschränken.

Sofern die in den nachfolgenden Beispielen hergestellten Verbindungen nicht durch ihren Schmelzpunkt charakterisiert sind, werden sie durch die Retentionszeit im Gaschromatographen charakterisiert.

Die Retentionszeitmessung wurde unter folgenden Bedingungen vorgenommen:

50 Verwendeter Gaschromatograph:

Gaschromatograph der Fa. Hewlett Packard mit der Typenbezeichnung 5750G.

verwendeter Detektor: Flammenionisationsdetektor.

Detektortemperatur: 300 °C.

Injektionstemperatur: 290 °C.

55 Aufheizgeschwindigkeit von 80 auf 280 °C: 15 °C/min.

Es wurden die folgenden zwei Typen von Säulen verwendet:

Säule Typ A (Säule Typ SPB1 der Fa. Supelco):

30 m Länge, 0,75 mm Innendurchmesser, Methylsilicon-Innenbeschichtung mit einer Filmdicke von 1 µm; Trägergas Stickstoff, Durchlaufgeschwindigkeit 12 ml/min.

5

Säule Typ B(Säule Typ 3% OV1 der Fa. Supelco):

6 Fuß Länge, 1/8 Zoll Innendurchmesser, gefüllt mit einem Füllmittel auf SiO<sub>2</sub>-Basis mit einer Korngröße von 80/100(Supelcoport® der Fa. Supelco); Trägergas Stickstoff, Durchlaufgeschwindigkeit 22 ml/min.

Beispiel 1:

15

7-Diphenylmethyl-3-butyl-9,9-dimethyl-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]nonan.

4,3 g 3-Butyl-9,9-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan werden zusammen mit 6,06 g Diphenylmethylbromid und 4,2 g Kaliumcarbonat in 50 ml Dimethylformamid bei Raumtemperatur 12 Stunden reagieren gelassen. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch filtriert und das die Titelverbindung enthaltende Filtrat wird unter verminderter Druck eingeengt.

Zur weiteren Reinigung wird der die rohe Titelverbindung enthaltende Rückstand in wäßriger Zitronensäurelösung aufgenommen, wobei die Titelverbindung als zitronensaures Salz in Lösung geht. Die Lösung wird mit Diäthyläther gewaschen und anschließend durch Zusatz von verdünnter Natronlauge alkalisch gestellt, wobei die Titelverbindung wieder als Base freigesetzt wird. Diese wird mit Diäthyläther extrahiert. Nach Trocknen des Ätherextraktes über Magnesiumsulfat wird die ätherische Lösung filtriert und der Äther abdestilliert. Es werden 3,9 g 7-Diphenylmethyl-3-n-butyl-9,9-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan als ölige Base erhalten.

Gaschromatographie: Säule B, Retentionszeit: 6,82 min.

30

Beispiel 2:

35 7-Diphenylmethyl-3-cyclohexylmethyl-9,9-tetramethylen-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan.

1,5 g 3-Cyclohexylmethyl-9,9-tetramethylen-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan werden in 30 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0 °C mit 3,64 ml einer 1,5-molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde bei dieser Temperatur gehalten und anschließend werden bei 0 °C 1,47 g Diphenylmethylbromid in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst zu dem Reaktionsgemisch getropft. Man lässt den Reaktionsansatz unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmen und führt das Gemisch noch weitere 12 Stunden.

Zur Aufarbeitung wird der Reaktionsansatz zunächst mit verdünnter wäßriger Citronensäurelösung versetzt und nach der in Beispiel 1 beschriebenen Methode durch eine Säure-Base-Trennung aufgearbeitet. Man erhält 1,7 g 7-Diphenylmethyl-3-cyclohexylmethyl-9,9-tetramethylen-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan als ölige Base.

Gaschromatographie: Säule A, Retentionszeit: 21,84 min.

50 Beispiel 3:

7-Diphenylmethyl-3-cyclopropylmethyl-9,9-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan.

55 1 g 3-Cyclopropylmethyl-9,9-dimethyl-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]nonan werden in 25 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und die Lösung wird mit 0,2 g Lithiumamid versetzt und 1 Stunde bei 60 °C gerührt und sodann abkühlen gelassen. Nach dem Abkühlen wird langsam eine Lösung von 3 g Diphenylmethylbromid in 25 ml absolutem Tetrahydrofuran zugetropft und das Reaktionsgemisch 90 min bei einer Temperatur von

40 °C weitergerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit wäßriger Zitronensäurelösung angesäuert und wie in Beispiel 1 beschrieben, aufgearbeitet. Es werden 1,5 g 7-Diphenylmethyl-3-cyclopropylmethyl-9,9-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan als ölige Base erhalten.

Gaschromatographie: Säule A, Retentionszeit: 14,66 min.

- 5 Zur Überführung in des Hydrogentartrat werden 1,5 g der vorstehend erhaltenen ölichen basischen Titelverbindung in 10 ml Essigsäureäthylester gelöst und die Lösung unter Röhren mit 1,2 g Weinsäure in 10 ml Aceton versetzt. Die so erhaltene Reaktionslösung wird am Rotationsdampfer stark eingeengt und dann abkühlen gelassen. Der sich beim Abkühlen bildende Niederschlag wird abfiltriert und bei 50 °C im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Es werden 1,2 g 7-Diphenylmethyl-3-cyclopropylmethyl-9,9-dimethyl-  
10 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-monohydrogentartrat mit einem Schmelzpunkt von 216-217 °C erhalten.

#### Beispiel 4:

- 15 7-[Bis-(4-fluorphenyl)methyl]-3-cyclopropylmethyl-9,9-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan.

20 3,5 g 3-Cyclopropylmethyl-9,9-dimethyl-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]nonan werden in 25 ml Dimethylformamid gelöst, und die Lösung wird mit 0,8 g Lithiumamid versetzt. Sodann wird der Reaktionsansatz eine Stunde auf einer Temperatur von 60 °C gehalten und anschließend abkühlen gelassen. Nach dem Abkühlen wird tropfenweise eine Lösung von 8 g Bis-(4-fluorphenyl)methylchlorid in 10 ml Dimethylformamid zugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 4 Stunden bei 40 °C gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit wäßriger Zitronensäurelösung versetzt und wie in Beispiel 1 beschreiben aufgearbeitet. Es werden 5,8 g 7-[Bis-(4-fluorphenyl)methyl]-3-cyclopropylmethyl-9,9-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-  
25 nonan als ölige Base erhalten.

Gaschromatographie: Säule A, Retentionszeit: 14,24 min.

#### Beispiel 5:

- 30 7-Cinnamyl-3-n-butyl-9,9-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan.

35 1,5 g 3-Butyl-9,9-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan werden in 20 ml Dichlormethan gelöst und die Lösung wird mit einer Lösung von 1,2 g Cinnamylchlorid in 20 ml Dichlormethan versetzt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur reagieren gelassen.

40 Zur Aufarbeitung und weiteren Reinigung wird der die rohe Titelverbindung enthaltende Rückstand in wäßriger Zitronensäurelösung aufgenommen, wobei die Titelverbindung als zitronensaures Salz in Lösung geht. Zur Abtrennung nicht basischer Verunreinigungen wird die Lösung mit Diäthyläther extrahiert. Anschließend wird die wäßrige Lösung mit verdünnter wäßriger Natronlauge alkalisch gestellt, wobei die Titelverbindung wieder als Base freigesetzt wird. Diese wird mit Diäthyläther extrahiert. Nach Trocknen des Ätherextraktes über Magnesiumsulfat wird die ätherische Lösung filtriert und der Äther abdestilliert. Es werden 1,4 g 7-Cinnamyl-3-n-butyl-9,9-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan als ölige Base erhalten.  
45 Gaschromatographie: Säule B, Retentionszeit: 6,21 min.

#### Beispiel 6:

- 50 7-Cinnamyl-3-isobutyl-9,9-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonan.

55 3g 3-Isobutyl-9,9-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan werden in 25 ml Dimethylformamid gelöst und die Lösung mit 0,6 g Lithiumamid versetzt und anschließend 60 Minuten lang bei einer Temperatur von 60 °C weitergerührt. Nach dem Abkühlen der Lösung wird tropfenweise eine Lösung von 4,1 g Cinnamylchlorid in 25 ml Dimethylformamid zugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 2 Stunden bei 40 °C gerührt.

Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel abdestilliert und der die Titelverbindung enthaltende Rückstand mit wässriger Zitronensäurelösung versetzt und wie in Beispiel 5 beschrieben aufgearbeitet. Es werden 3,1 g 7-Cinnamyl-3-isobutyl-9,9-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan als ölige Base erhalten.  
Gaschromatographie: Säule A, Retentionszeit: 12,45 min.

5

Beispiel 7:

- 10 7-Cinnamyl-3-benzyl-9,9-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan.

A) 3,9 g Zimtsäurechlorid werden in 20 ml Dichlormethan gelöst und zu dieser Lösung wird unter Eiskühlung eine Lösung von 5,5 g 3-Benzyl-9,9-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan in 10 ml Dichlormethan zugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Sodann wird zur Aufarbeitung das Lösungsmittel abdestilliert und der gebildete 7-Cinnamoyl-3-benzyl-9,9-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan enthaltende Rückstand mit Wasser aufgenommen. Zur Entfernung nichtbasischer Anteile wird mit Essigsäureäthylester extrahiert. Sodann wird die wässrige Phase mit verdünnter Natronlauge alkalisch gestellt und das Reaktionsprodukt mit Essigester extrahiert. Der Essigerestextrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Als Rückstand erhält man 5 g 7-Cinnamoyl-3-benzyl-9,9-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan.

Gaschromatographie: Säule A, Retentionszeit: 19,96 min.

B) 0,8 g des vorstehendes Produktes werden in 20 ml Toluol gelöst, und zu der Lösung werden bei Raumtemperatur tropfenweise 0,9 ml einer 3,4 -molaren Lösung von Natrium-bis-(2-methoxyäthoxy)-dihydroaluminat (Red-Al<sup>0</sup>) in Toluol gegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch weitere 12 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung des die Titelverbindung enthaltenen Reaktionsgemisches werden nacheinander 5 ml Wasser, 5 ml 20 %-ige wässrige Natronlauge und erneut 15 ml Wasser zugegeben. Von dem gebildeten Aluminatniederschlag wird abfiltriert, und das Filtrat wird mit Essigsäureäthylester extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Einengen der Lösung erhält man als Rückstand 0,5 g 7-Cinnamyl-3-benzyl-9,9-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan als Öl.

30 Gaschromatographie: Säule A, Retentionszeit: 15,39 min.

Beispiel 8:

35

- 7-[1-(4'-Hydroxyphenyl)-1-phenylmethyl]-3-hexyl-9,9-pentamethylen-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan

Zu 1,2 g 7-[1-(4'-Methoxyphenyl)-1-phenylmethyl]-3-hexyl-9,9-pentamethylen-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan (s. Beispiel 32) in 4 ml Essigsäureanhydrid lässt man langsam 8 ml 57 %-ige Jodwasserstoffsäure tropfen. Der Ansatz wird anschließend 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man das Reaktionsgemisch vorsichtig auf Eiswasser und führt eine Säure-Base-Trennung analog Beispiel 1 durch. Aus der alkalischen wässrigen Phase wird das Reaktionsprodukt mittels Methylenchlorid extrahiert. Der Methylenchloridextrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Aus dem Rückstand wird das 7-[1-(4'-Hydroxyphenyl)-1-phenylmethyl]-3-hexyl-9,9-pentamethylen-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan mittels Kugelrohrdestillation unter verminderterem Druck isoliert. Gaschromatographie: Säule A, Retentionszeit:

50

Beispiel 9:

- 7-(4'-Nitrocinnamyl)-3-cyclopropylmethyl-9,9-tetramethylen-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan

Zu einer Lösung von 1,24 g 3-Cyclopropylmethyl-9,9-tetramethylen-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan in 50 ml Methanol werden 0,8 g p-Nitrozimtaldehyd zugegeben und das Reaktionsgemisch eine Stunde bei Raumtemperatur reagieren gelassen. Sodann werden zu dem das gebildete 7-(4'-Nitro- $\alpha$ -hydroxycinnamyl)-3-cyclopropylmethyl-9,9-tetramethylen-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan enthaltenden Reaktionsgemisch langsam 0,8 g Natriumborhydrid zugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur

reagieren gelassen. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Methylchlorid aufgenommen. Die Methylchloridlösung wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Aus dem Rückstand wird das 7-(4'-Nitrocinnamyl)-3-cyclopropylmethyl-9,9-tetramethylen-3,7-diazabicyclo[-3.3.1]nonan durch Kugelrohrdestillation unter verminderterem Druck isoliert.

5 Gaschromatographie: Säule A, Retentionszeit: 19,92 min.

Analog zu den in den vorstehenden Beispielen beschriebenen Verfahren können auch die in den nachstehenden Tabellen 1a und 1b angeführten Verbindungen der Formel I erhalten werden.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55

T A B E L L E 16

Bei - spiel Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Bemerkungen	
							R <sup>4</sup> = diphenylmethyl subst. durch	Gaschromat: Retentionzeit in min. Salzform
10	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	H	H	H	RT: 14,29 (A)	
11	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	4-F	H	H	RT: 14,38 (A)	
12	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	H	H	H	RT: 16,90 (A)	
13	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	4-F	H	H	RT: 15,34 (A)	B: 82
14	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-	H	H	H	RT: 15,27 (A)	B: 67-68
15	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-	4-F	H	H	RT: 19,99 (A)	B: 102
16	Cyclohex-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-	4-F	H	H	RT: 17,41 (A)	
17	Cyclohex-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	H	H	H	RT: 16,62 (A)	
18	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-	4-F	H	H	RT: 15,47 (A)	
19	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-	H	H	H	RT: 18,23 (A)	1HBr: 180
20	Cycloprop-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-	H	H	H	RT: 16,22 (A)	B: 103
21	Cycloprop-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-	4-F	H	H	RT: 23,27 (A)	
22	Benz-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-	H	H	H	RT: 22,04 (A)	
23	Benz-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-	4-F	H	H	RT: 15,87 (A)	
24	Cycloprop-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	H	4-Cl	H	RT: 15,87 (A)	

Bei- spiel Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	R <sup>c</sup>	Bemerkungen		
							R' = diphenylmethyl subst. durch	Gaschromat:	Retentionszeit   Fp in °C
25	Cycloprop-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	H	H	4-CH <sub>3</sub>	H	RT: 15,11 (A)	
26	Cycloprop-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	4-Cl	H	4-Cl	H	RT: 17,98 (A)	
27	Benz		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	H	4-Cl	H	RT: 29,01 (A)	
28	Benz		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	4-Cl	H	4-Cl	H	RT: 36,88 (A)	
29	Benz		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	H	4-CH <sub>3</sub>	H	RT: 25,00 (A)	
30	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	H	3-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	RT: 23,48 (A)	
31	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	H	4-CF <sub>3</sub>	H	RT: 18,35 (A)	
32	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	H	4-OCH <sub>3</sub>	H	RT: 17,43 (A)	

Benz=Benzyl, Cyclohex=Cyclohexyl, Cycloprop=Cyclopropyl, B=Base, HBr=Hydrobromid

TABELLE 1b

S	Beispiel Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup> = cinnamyl subst. durch			Bemerkungen Gaschromat. Retentionszeit RT der Base in min. (Säule A oder B)
					R <sup>9</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>11</sup>	
10	33	Cycloprop-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	H	H	H	RT: 13,15 (A)
	34	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	H	H	RT: 13,87 (A)
15	35	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	H	H	RT: 14,81 (A)
	36	Cycloprop-CH <sub>2</sub> -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	H	H	RT: 7,14 (B)
20	37	Benz-		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	H	H	RT: 18,91 (A)
	38	Cyclohex-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	H	H	H	RT: 15,04 (A)
25	39	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	2-OCH <sub>3</sub>	H	H	RT: 13,62 (A)
	40	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	4-Cl	H	H	RT: 18,82 (A)
30	41	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	3-Cl	4-Cl	H	RT: 21,69 (A)
	42	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	4-NO <sub>2</sub>	H	H	RT: 23,91 (A)
35	43	Cycloprop-CH <sub>2</sub> -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	3-CH <sub>3</sub>	H	H	RT: 15,99 (A)
	44	Cycloprop-CH <sub>2</sub> -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	4-CF <sub>3</sub>	H	H	RT: 15,65 (A)
40	45	Cycloprop-CH <sub>2</sub> -		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		3,4,5-tri-OCH <sub>3</sub> -		RT:

Benz = Benzyl, Cycloprop = Cyclopropyl, Cyclohex = Cyclohexyl

Die verwendeten Ausgangsstoffe wurden nach den folgenden allgemeinen Arbeitsvorschriften hergestellt:

35 A) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von 3,7-disubstituierten 2,4,6,8-Tetraoxo-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan-Verbindungen der Formel VII durch Umsetzung von 2,4,6,8-Tetraoxo-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan-Verbindungen der Formel V mit Benzylhalogeniden der Formel VI.

40 a) Umsetzung von N-monosubstituierten Verbindungen der Formel V, worin R<sup>1</sup> nicht = H.

45 Eine Mischung aus 0,1 Mol der Imid-Verbindung der Formel V, 0,2 Mol Kaliumcarbonat und 0,15 Mol Benzylhalogenid der Formel VI in 390 ml Dimethylformamid wird 3 bis 7 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Anschließend wird von dem gebildeten Niederschlag anorganischer Salze abfiltriert und die klare Lösung bis zur Trockne eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird in Wasser und Essigester gelöst. Die organische Lösung wird abgetrennt, zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Falls die gebildete Tetraoxo-Verbindung der Formel VII hierbei bereits kristallin anfällt, genügt zur weiteren Reinigung eine einfache Umkristallisierung. Andernfalls kann es notwendig sein, daß erhaltenes Rohprodukt säulenchromatographisch über Kieselgel oder Aluminiumoxid unter Verwendung von Essigester-Hexan-Gemischen als Elutionsmittel zur reinigen.

55 b) Umsetzung solcher Verbindungen der Formel V, worin R<sup>1</sup> = H.

Zur Disubstitution der Verbindungen der Formel V, worin R<sup>1</sup> = H durch die Benzylhalogenide der Formel VI wird die vorstehende allgemeine Arbeitsvorschrift zur Monosubstituierung der Verbindungen der Formel V, worin R<sup>1</sup> nicht = H, abgewandelt. Anstelle der vorstehend angegebenen Reaktionsmischung

wird eine Mischung aus 0,1 Mol der Tetraoxoverbindung der Formel V, 0,25 Mol Kaliumcarbonat und 0,3 Mol Benzylhalogenid der Formel VI in 300 ml Dimethylformamid eingesetzt.

Nach den vorstehenden allgemeinen Arbeitsvorschriften wurden die folgenden in Tabelle A angegebenen Verbindungen hergestellt.

5

Tabelle A

Verbindungen der Formel VII						
	Substanz Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>11</sup>	Bemerkungen Fp in °C
10	A1	n-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Benz	Fp: 110
	A2	n-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Benz	öl*
15	A3	Cyclohex-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Benz	Fp: 129-131
	A4	Cycloprop-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Benz	öl*
	A5	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Benz	öl*
20	A6	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		Benz	öl*
	A7	Cycloprop-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		Benz	öl*
25	A8	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		Benz	öl*
	A9	Cyclohex-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		Benz	öl*
	A10	Benz	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		Benz	öl*
30	A11	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		Benz	öl*
	A12	Benz	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Benz	Fp: 155-157
	A13	Benz	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		Benz	Fp: 150-154
	Benz = Benzyl, Cyclohex = Cyclohexyl, Cycloprop = Cyclopropyl					

\*öl = wurde als öl weiterverarbeitet

35

B) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reduktion von 2,4,6,8-Tetraoxo-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-Verbindungen der Formel VII zu 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan-Verbindungen der Formel IV.

In einem Dreihalskolben werden 0,1 Mol Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml einer Lösung aus 70 ml absolutem Tetrahydrofuran und 30 ml absolutem Toluol auf eine Ölbadtemperatur von 80 °C erwärmt. Sodann werden langsam 0,025 Mol der Tetraoxoverbindung in 100 ml einer Mischung Tetrahydrofuran/Toluol 70/30 zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 2 bis 4 Stunden lang 120 °C reagieren gelassen.

Anschließend wird unter basischen Bedingungen hydrolysiert und mit Methylenechlorid extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Die gebildeten 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan-Verbindungen kristallisieren aus oder werden durch Kugelrohrdestillation unter verminderter Druck abgetrennt.

Nach dieser allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Reduktion mittels Lithiumaluminiumhydrid wurden die in der nachstehenden Tabelle B angegebenen 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan-Verbindungen der Formel IV hergestellt.

Tabell B

5 Substanz IV Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>11</sup>	Bemerkungen	
					Siedepunkt in °C (0.01 Torr) Fp in °C	Gaschrom. Retentionszeit in min. (Säule A oder B)
10 B1 B2 B3 B4 B5	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> Cyclohex-CH <sub>2</sub> - Cycloprop-CH <sub>2</sub> - (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Benz	Sdp: 170	
		n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Benz	Sdp: 200	13,23 (A)
		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Benz	Sdp: 170	11,54 (A)
		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Benz		9,85 (B)
		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Benz		
15 B6 B7 B8 B9 B10	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH- Cycloprop-CH <sub>2</sub> - (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> Cyclohex-CH <sub>2</sub> - Benz-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		Benz	Sdp: 170	10,84 (A)
		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		Benz		6,29 (B)
		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		Benz		12,67 (A)
		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		Benz	Fp.: 58	7,23 (B)
		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		Benz	Fp.: 54	7,24 (B)
20 B11 B12 B13	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> Benz- Benz-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		Benz		14,70 (A)
		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Benz	Fp.: 58	13,47 (A)
		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		Benz	Fp.: 60	16,66 (A)
Cycloprop = Cyclopropyl, Benz = Benzyl, Cyclohex = Cyclohexyl,						

30

C) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Debenzylierung der 3,7-disubstituierten 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan-Verbindungen der Formel IV zu N-monosubstituierten 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan-Verbindungen der Formel II.

35

0,2 Mol einer Verbindung der Formel IV werden in 600 ml Äthanol unter Zusatz von 5 ml Eisessig gelöst und die Lösung wird mit 10 g Palladium/ Kohle-Katalysator versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur unter einem Wasserstoffdruck von 5 Atmosphären ca. 6 Stunden hydriert. Nach Beendigung der Hydrierung wird die Lösung von dem Katalysator abgetrennt und eingeengt. Die gebildeten Verbindungen der Formel II können mit Hilfe von Kugelrohrdestillation unter verminderter Druck weiter gereinigt werden.

40

Nach der vorstehenden allgemeinen Vorschrift zur Debenzylierung wurden die in der folgenden Tabelle C angegebenen 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan-Verbindungen der Formel II hergestellt.

45

50

55

TABELLE C

Verbindungen der Formel II				Bemerkungen	
Substanz IV Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Siedepunkt in °C (0,01 Torr) Fp in °C	Gaschrom. Retentionszeit in min. (Säule A oder B)
C1	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Sdp: 145	
C2	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Sdp: 220 (1,5 Torr)	
C3	Cyclohex-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	n. b.	
C4	Cycloprop-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		7,74 (A)
C5	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		5,78 (B)
C6	Cycloprop-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		2WS: Fp. 75	4,59 (B)
C7	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		2WS: Fp. 115	8,71 (A)
C8	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -			9,32 (A)
C9	Cyclohex-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		1HCl: Fp. 185	11,83 (A)
C10	Benz	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -			12,38 (A)
C11	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -			11,58 (A)
C12	Benz	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Sdp: 180	
C13	Benz	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -			12,62 (A)

Cycloprop = Cyclopropyl, WS = Hydrogentartrat, Benz = Benzyl,  
 Cyclohex = Cyclohexyl, HCl = Hydrochlorid  
 n.b. = nich bestimmt, ohne Reinigung weiterverarbeitet

35 Beispiel I:

7-Diphenylmethyl-3-cyclopropylmethyl-9,9-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan-monohydrogentartrat enthaltende Tabletten.

40 Es werden Tabletten in folgender Zusammensetzung pro Tablette hergestellt:

7-Diphenylmethyl-3-cyclopropylmethyl-9,9-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonan-monohydrogentartrat

20 mg

Maisstärke 60 mg

Milchzucker 135 mg

45 Gelatine (als 10%-ige Lösung) 6 mg

Der Wirkstoff, die Maisstärke und der Milchzucker werden mit der 10 %-igen Gelatine-Lösung eingedickt. Die Paste wird zerkleinert und das entstandene Granulat wird auf ein geeignetes Blech gebracht und getrocknet. Das getrocknete Granulat wird durch eine Zerkleinerungsmaschine geleitet und in einem Mixer mit weiteren folgenden Hilfsstoffen vermischt:

50 Talkum 5 mg

Magnesiumstearat 5 mg

Maisstärke 9 mg

und sodann zu Tabletten von 240 mg verpreßt.

55

Beispiel II:

7-Cinnamyl-3-isobutyl-9,9-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan enthaltende Tabletten.

- Es werden Tabletten in folgender Zusammensetzung pro Tablette hergestellt:
- 7-Cinnamyl-3-isobutyl-9,9-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan 20 mg
- 5 Maisstärke 60 mg  
Milchzucker 135 mg  
Gelatine (als 10%-ige Lösung) 6 mg  
Der Wirkstoff, die Maisstärke und der Milchzucker werden mit der 10 %-igen Gelatine-Lösung eingedickt. Die Paste wird zerkleinert und das entstandene Granulat wird auf ein geeignetes Blech gebracht
- 10 und getrocknet. Das getrocknete Granulat wird durch eine Zerkleinerungsmaschine geleitet und in einem Mixer mit weiteren folgenden Hilfsstoffen vermischt:
- Talkum 5 mg  
Magnesiumstearat 5 mg  
Maisstärke 9 mg
- 15 und sodann zu Tabletten von 240 mg verpreßt.

20

25

30

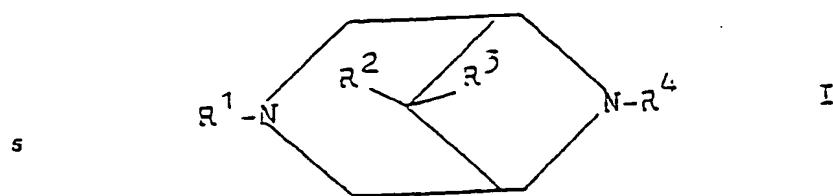
35

40

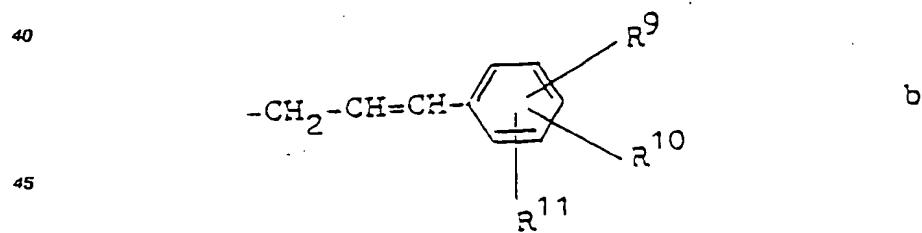
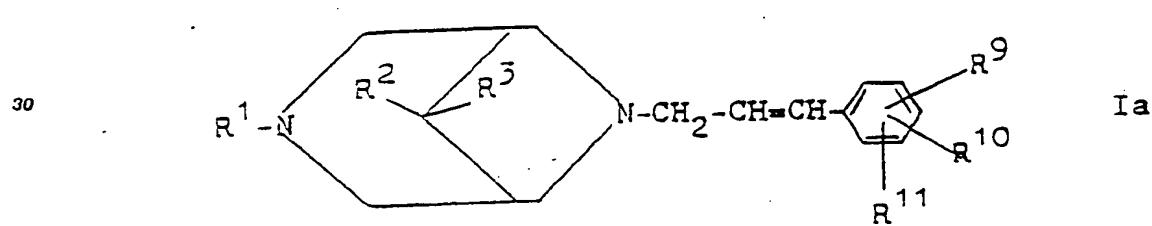
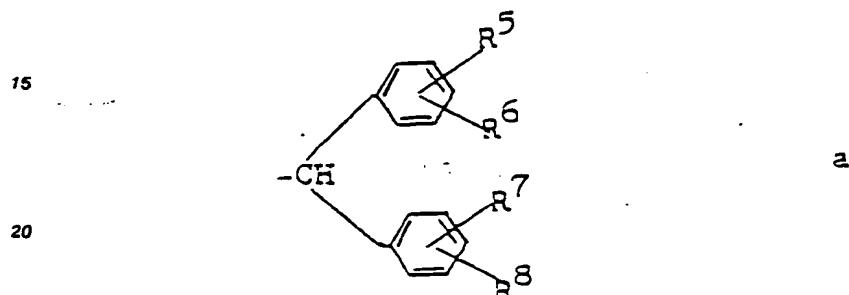
45

50

55

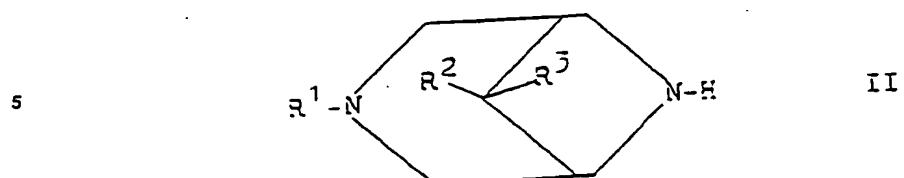


10

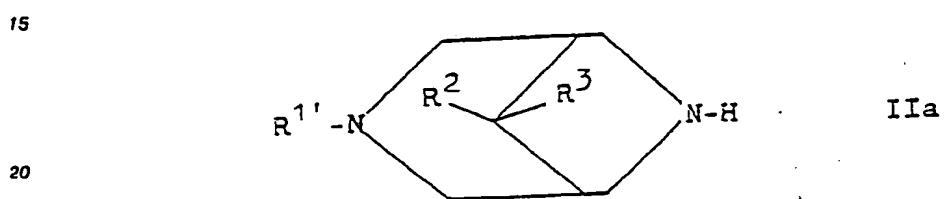


50

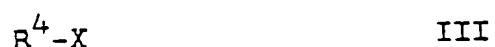
55



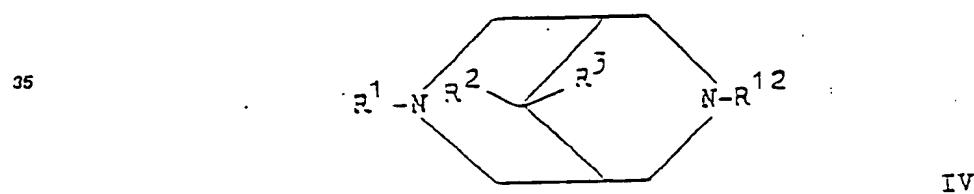
10



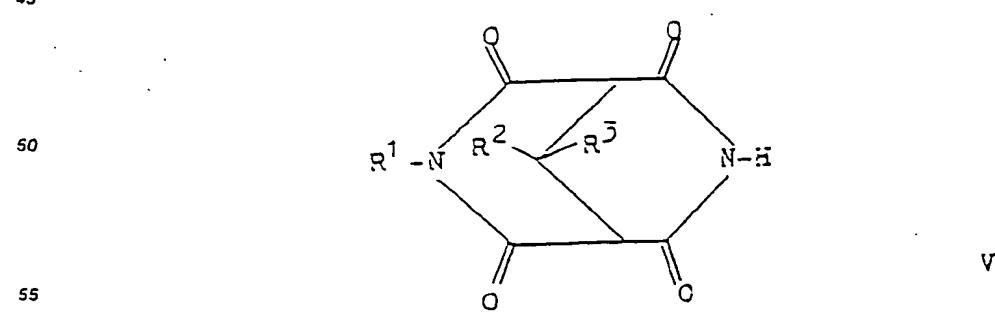
25



30



40



5

 $R^{12}$ -Hal

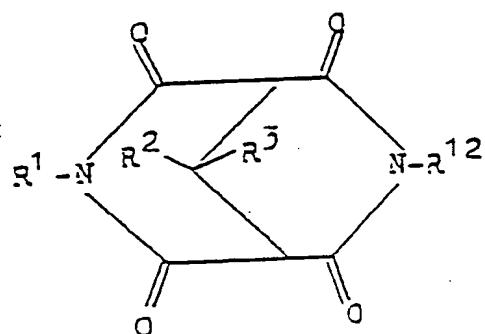
VI

10

15

20

25

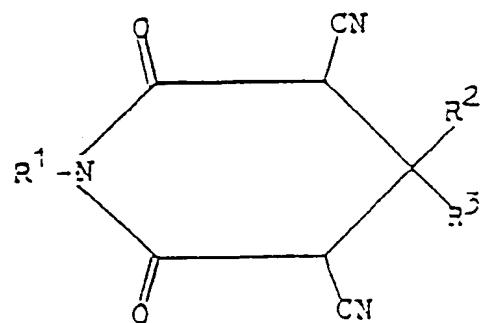


VII

30

35

40



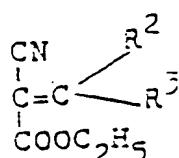
VIII

50

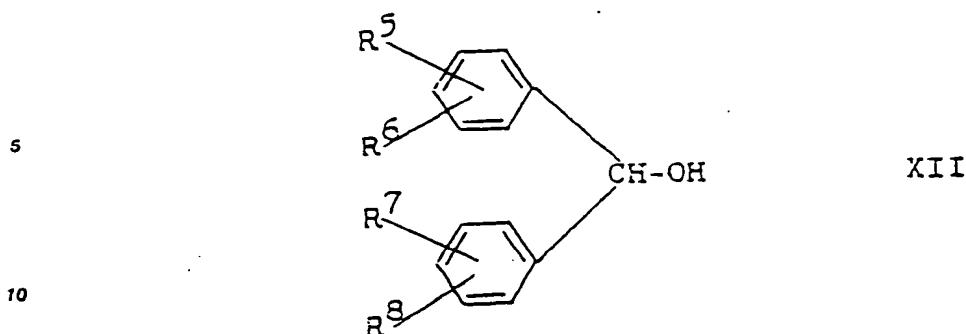


X

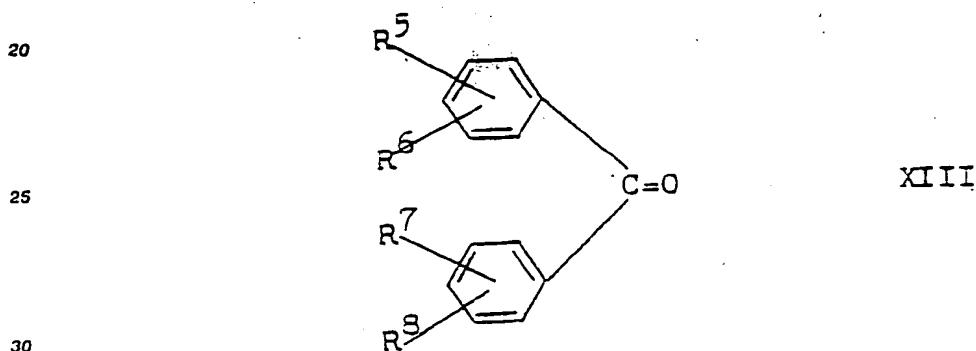
55



IX



15



35

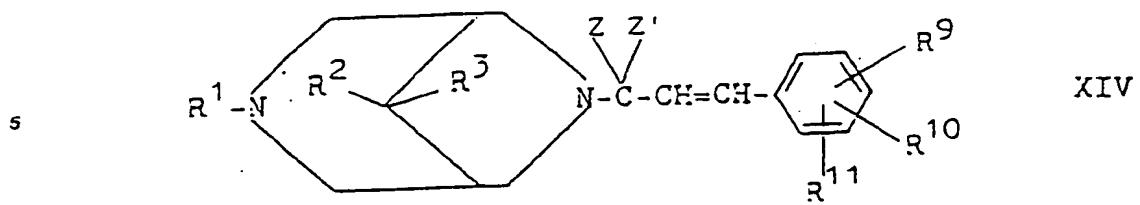
40

45

50

55





10

15

20

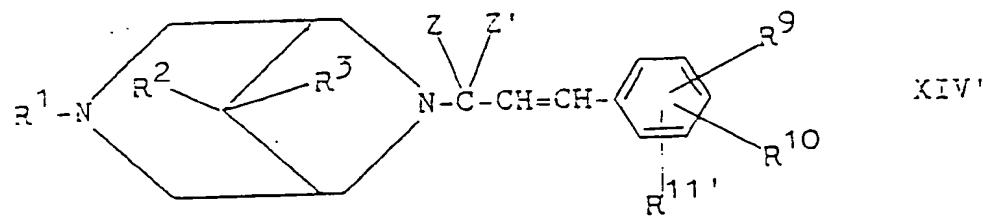
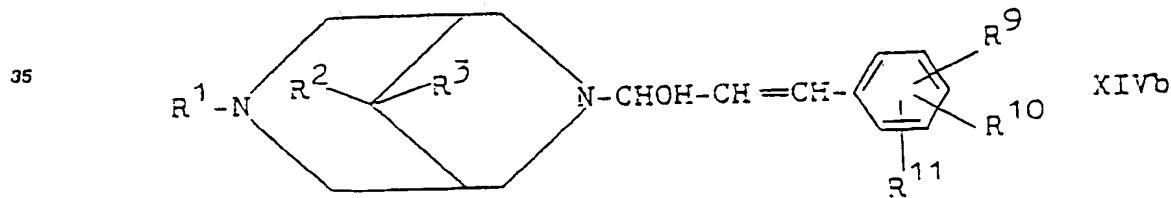
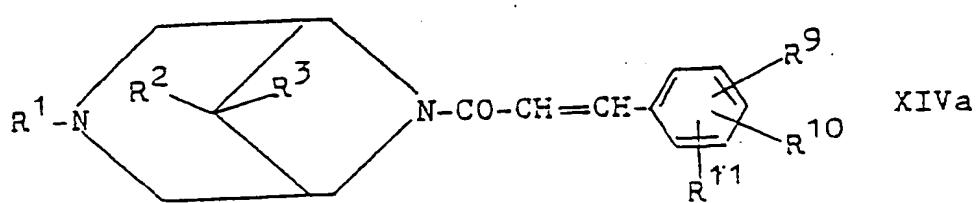
30

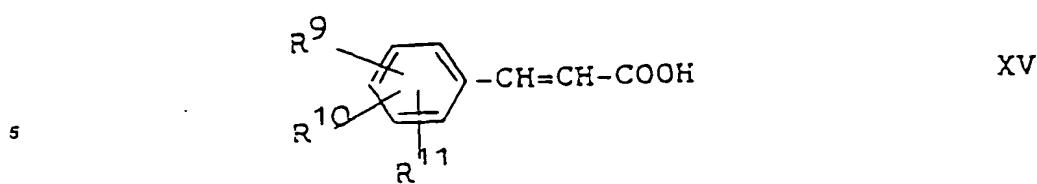
40

45

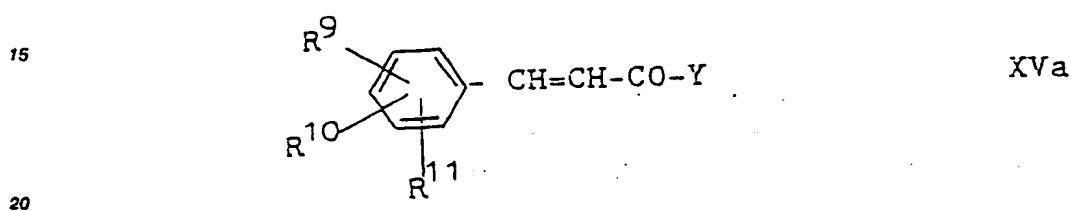
50

55

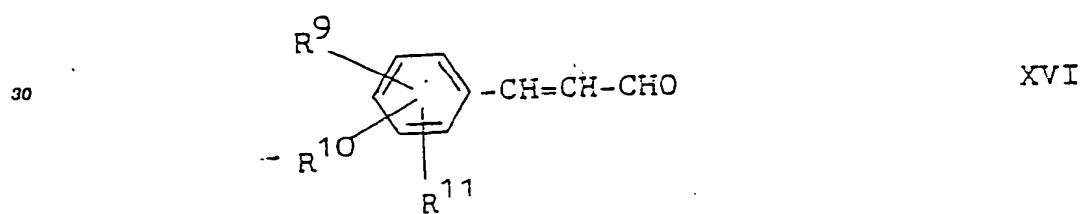




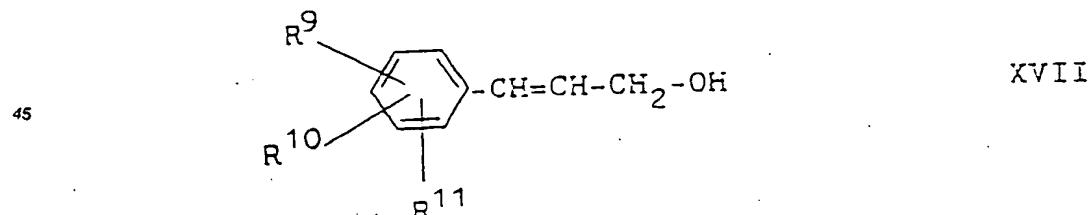
10



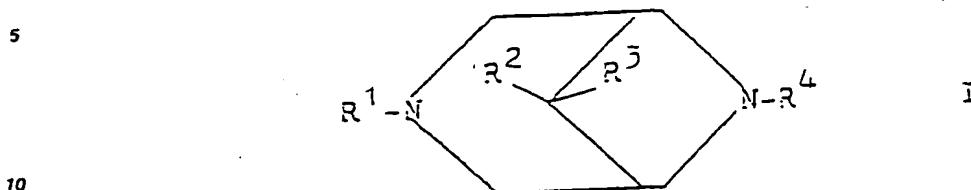
25



40



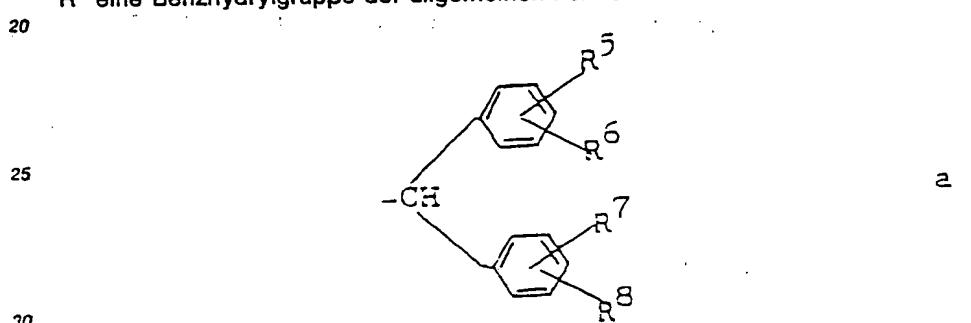
55

**Ansprüche****1. 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan-Verbindungen der allgemeinen Formel I**

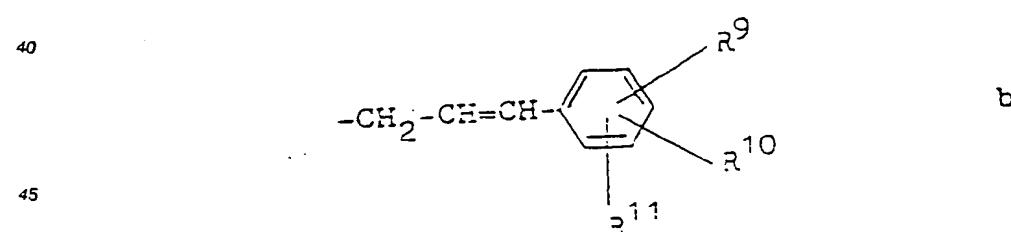
worin

R<sup>1</sup> eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylalkylgruppe mit 4-9 Kohlenstoffatomen oder

15 Benzyl bedeutet,

R<sup>2</sup> niederes Alkyl bedeutet undR<sup>3</sup> niederes Alkyl bedeutet oderR<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gemeinsam eine Alkylenkette mit 3-6 Kohlenstoffatomen bilden, undR<sup>4</sup> eine Benzydrylgruppe der allgemeinen Formel a

bedeutet, worin

R<sup>5</sup> Wasserstoff, Halogen, niederes Alkoxy, niederes Alkyl, Hydroxy oder Trifluormethyl bedeutet.35 R<sup>6</sup> Wasserstoff, niederes Alkyl, Halogen oder niederes Alkoxy bedeutet,R<sup>7</sup> Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy oder Trifluormethyl bedeutet, undR<sup>8</sup> Wasserstoff, niederes Alkyl, Halogen oder niederes Alkoxy bedeutet, oderR<sup>4</sup> eine Cinnamylgruppe der allgemeinen Formel b

bedeutet, worin

50 R<sup>9</sup> Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl, niederes Alkoxy oder Hydroxy bedeutet,R<sup>10</sup> Wasserstoff, Halogen, niederes Alkoxy, niederes Alkyl, Hydroxy oder, falls R<sup>9</sup> Wasserstoff ist, auch Trifluormethyl oder Nitro bedeutet, undR<sup>11</sup> Wasserstoff oder, falls R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> niederes Alkoxy sind, auch niederes Alkoxy bedeutet.

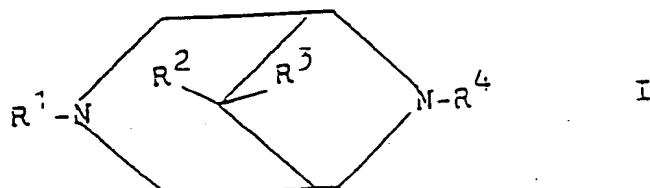
und deren Säureadditionssalze.

55 2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, worin R<sup>1</sup> eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylalkylgruppe mit 4-9 Kohlenstoffatomen bedeutet.

3. Verbindungen gemäß Anspruch 2, worin die Cycloalkylalkylgruppe 4-7 Kohlenstoffatome enthält.

4. Verbindungen gemäß Anspruch 1, worin R<sup>4</sup> eine Benzhydrylgruppe der Formel a bedeutet, worin R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> obige Bedeutung besitzen.
5. Verbindungen gemäß Anspruch 4, worin R<sup>6</sup> und R<sup>8</sup> Wasserstoff bedeuten.
6. Verbindungen gemäß Anspruch 1, worin R<sup>4</sup> eine Cinnamylgruppe der Formel b bedeutet, worin R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> obige Bedeutung besitzen.
7. Verbindungen gemäß Anspruch 6, worin R<sup>11</sup> Wasserstoff bedeutet.
8. Arzneimittel, enthaltend eine pharmakologisch wirksame Menge einer 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan-Verbindung gemäß Anspruch 1, und übliche pharmazeutische Hilfs-und/oder Trägerstoffe.
9. Verfahren zur Herstellung von 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan-Verbindungen der allgemeinen Formel I

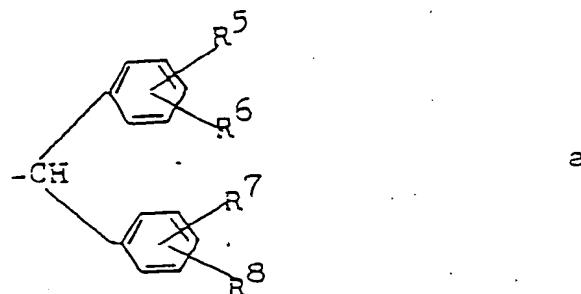
10



15

- worin
- 20 R<sup>1</sup> eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylalkylgruppe mit 4-9 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,
- R<sup>2</sup> niederes Alkyl bedeutet und
- R<sup>3</sup> niederes Alkyl bedeutet oder
- R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gemeinsam eine Alkylenkette mit 3-6 Kohlenstoffatomen bilden, und
- 25 R<sup>4</sup> eine Benzhydrylgruppe der allgemeinen Formel a

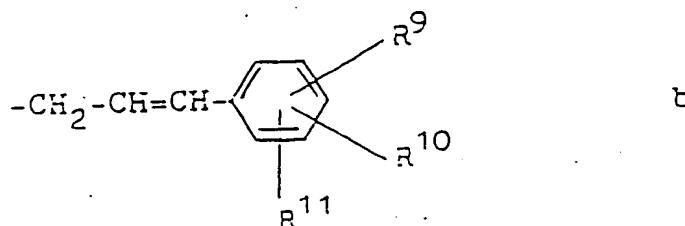
30



35

- bedeutet, worin
- 40 R<sup>5</sup> Wasserstoff, Halogen, niederes Alkoxy, niederes Alkyl, Hydroxy oder Trifluormethyl bedeutet,
- R<sup>6</sup> Wasserstoff, niederes Alkyl, Halogen oder niederes Alkoxy bedeutet,
- R<sup>7</sup> Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Hydroxy oder Trifluormethyl bedeutet, und
- R<sup>8</sup> Wasserstoff, niederes Alkyl, Halogen oder niederes Alkoxy bedeutet, oder
- R<sup>4</sup> eine Cinnamylgruppe der allgemeinen Formel b

45



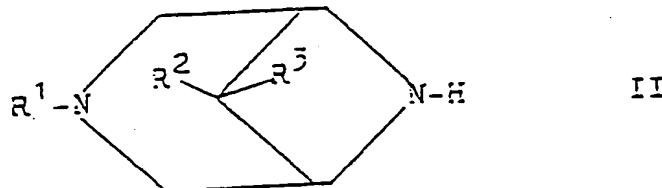
50

- 55 bedeutet, worin
- R<sup>9</sup> Wasserstoff, niederes Alkyl, Halogen, niederes Alkoxy oder Hydroxy bedeutet, und
- R<sup>10</sup> Wasserstoff, Halogen, niederes Alkoxy, niederes Alkyl, Hydroxy oder, falls R<sup>9</sup> Wasserstoff ist, auch Trifluormethyl oder Nitro bedeutet, und

R<sup>11</sup> Wasserstoff oder, falls R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> niederes Alkoxy sind, auch niederes Alkoxy bedeutet, und deren Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Verbindungen der allgemeinen Formel II

5



10

worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> obige Bedeutung besitzen, mit Verbindungen der allgemeinen Formel III

15

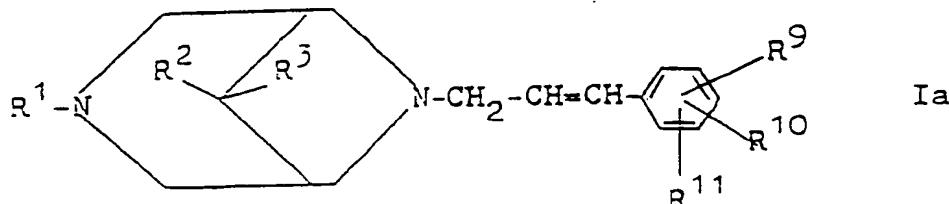
R<sup>4</sup>-X III

worin R<sup>4</sup> die für R<sup>4</sup> oben angegebene Bedeutung besitzt, wobei jedoch allfällige freie Hydroxygruppen mit einer Schutzgruppe versehen sind, und X eine aminolytisch abspaltbare Gruppe bedeutet, umsetzt oder

20

b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia

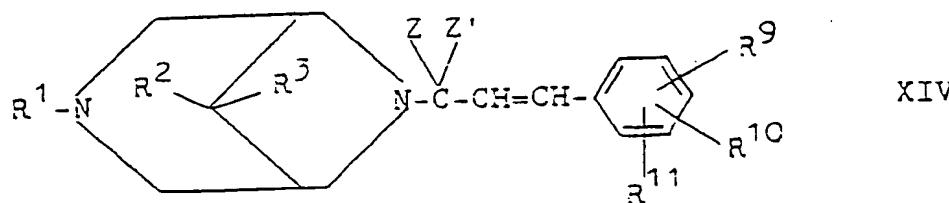
25



30

worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> obige Bedeutung besitzen, Verbindungen der allgemeinen Formel XIV

35



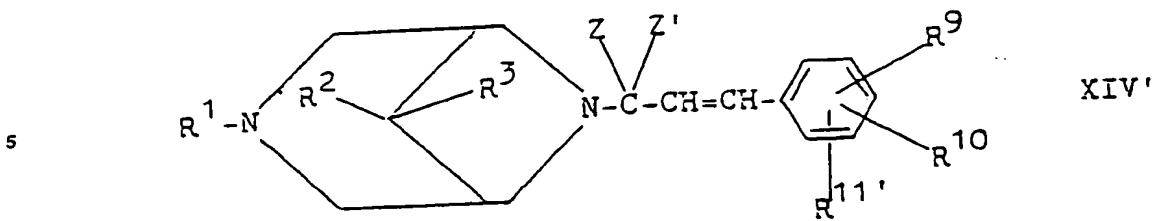
40

worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>11</sup> obige Bedeutung besitzen und R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> die oben für R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> angegebene Bedeutung besitzen, wobei jedoch allfällige freie Hydroxygruppen mit einer Schutzgruppe versehen sind, und Z und Z' gemeinsam Sauerstoff bedeuten oder Z für Hydroxy und Z' für Wasserstoff stehen, reduziert, und anschließend allfällige Hydroxyschutzgruppen wieder abspaltet, oder gewünschtenfalls in erhaltenen Verbindungen der Formel I, worin R<sup>4</sup> eine methoxysubstituierte Benzhydrylgruppe darstellt. Methoxysubstituenten in Hydroxy überführt und gewünschtenfalls freie Verbindungen der Formel I in ihre Säureadditionsalze überführt oder die Säureadditionssalze in die freien Verbindungen der Formel I überführt.

50

10. Verbindungen der allgemeinen Formel XIV

55



10 worin

R¹ eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylalkylgruppe mit 4-9 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

R² niederes Alkyl bedeutet und

R³ niederes Alkyl bedeutet oder

15 R² und R³ gemeinsam eine Alkylenkette mit 3-6 Kohlenstoffatomen bilden, und  
R⁹ Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy bedeutet,

R¹⁰ Wasserstoff, Halogen, niederes Alkoxy, niederes Alkyl oder, falls R⁹ Wasserstoff ist, auch Trifluormethyl oder Nitro bedeutet, und

20 R¹¹' Wasserstoff oder, falls R⁹ und R¹⁰ niederes Alkoxy sind und R² und R³ niederes Alkyl sind, auch niederes Alkoxy bedeutet, und

Z und Z' gemeinsam Sauerstoff bedeuten oder Z für Hydroxy und Z' Wasserstoff stehen,  
und deren Säureadditionssalze.

25

30

35

40

45

50

55

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

**0 306 871**  
**A3**

(2)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(3) Anmeldenummer: 88114428.1

(5) Int. Cl. 5 **C07D 471/08, A61K 31/435,**  
//(**C07D471/08,221:00,221:00**)

(6) Anmeldetag: 03.09.88

(10) Priorität: 09.09.87 DE 3730222  
09.09.87 DE 3730224

D-3167 Burgdorf(DE)

Erfinder: Kehrbach, Wolfgang

Altenbekener Damm 41

D-3000 Hannover 1(DE)

Erfinder: Buschmann, Gerd

Ernst-Ebeling-Strasse 9

D-3000 Hannover 72(DE)

Erfinder: Kühl, Ulrich Gottfried

Franzburger Strasse 10

D-3007 Gehrden 1(DE)

Erfinder: Ziegler, Dieter

Robert-Koch-Strasse 11

D-3003 Ronnenberg 1(DE)

(11) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
15.03.89 Patentblatt 89/11

(12) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

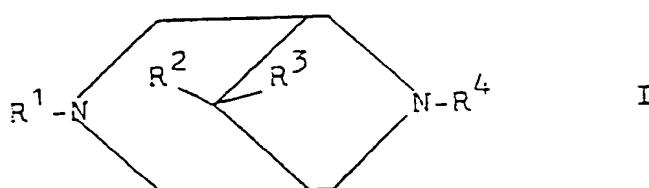
(13) Veröffentlichungstag des später veröffentlichten  
Recherchenberichts: 01.08.90 Patentblatt 90/31

(21) Anmelder: Kali-Chemie Pharma GmbH  
Hans-Böckler-Allee 20 Postfach 220  
D-3000 Hannover 1(DE)

(22) Vertreter: Lauer, Dieter, Dr.  
c/o Kali-Chemie Aktiengesellschaft Postfach  
220  
D-3000 Hannover 1(DE)

(54) 3,7-Diazabicyclo [3.3.1] nonan-Verbindungen sowie Verfahren zu ihrer Herstellung und diese  
Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

(57) Es werden neue 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan-Verbindungen der allgemeinen Formel I



**EP 0 306 871 A3**

beschrieben, worin

R<sup>1</sup> Alkyl, Cycloalkylalkyl oder Benzyl bedeutet,

R<sup>2</sup> niederes Alkyl bedeutet,

R<sup>3</sup> niederes Alkyl bedeutet oder

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gemeinsam eine Alkylenkette bilden, und

R<sup>4</sup> für eine gegebenenfalls durch Halogen, niederes Alkoxy, niederes Alkyl, Hydroxy oder Trifluormethyl  
substituierte Benzhydrylgruppe oder für eine gegebenenfalls durch Halogen, niederes Alkyl, niederes  
Alkoxy, Hydroxy, Nitro oder Trifluormethyl substituierte Cinnamylgruppe steht.

Die Verbindungen besitzen pharmakologisch wertvolle, insbesondere herzwirksame Eigenschaften.



EP 88 11 4428

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE									
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrift Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. CL.4)						
D, X	EP-A-0 000 074 (BASF) * Patentanspruch 1; Seite 3, Zeilen 26-28 *	1,8	C 07 D 471/08 C 07 D 471/10 A 61 K 31/435// (C 07 D 471/08 C 07 D 221:00 C 07 D 221:00 ) (C 07 D 471/10 C 07 D 221:00 C 07 D 221:00 )						
D, X	DE-A-2 428 792 (KNOLL AG) * Patentanspruch 1; Seite 6, Zeilen 7-12 *	1,8							
D, A	EP-A-0 103 833 (KALI-CHEMIE) * Patentanspruch 1; Seite 19, Zeilen 18-23 *	1,8							
			RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int. CL.4)						
			C 07 D 471/00 A 61 K 31/00						
<p>Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">Recherchenort</td> <td style="width: 33%;">Abschlußdatum der Recherche</td> <td style="width: 34%;">Prüfer</td> </tr> <tr> <td>DEN HAAG</td> <td>15-05-1990</td> <td>VOYIAZOGLOU D.</td> </tr> </table> <p><b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</b></p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet      Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie      A : technologischer Hintergrund      O : nichtschriftliche Offenbarung      P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze      E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist      D : in der Anmeldung angeführtes Dokument      L : aus andern Gründen angeführtes Dokument      &amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>				Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	DEN HAAG	15-05-1990	VOYIAZOGLOU D.
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer							
DEN HAAG	15-05-1990	VOYIAZOGLOU D.							